

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

(le numéro que pour les
commandes de reproduction)

2 594 693

②1 N° d'enregistrement national :

86 02694

⑤1 Int. Cl. : A 61 K 9/16, 9/22, 9/52.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24 février 1986.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : FARAH Nabil et ROLLET Michel — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 35 du 28 août 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦2 Inventeur(s) : Nabil Farah et Michel Rollet.

⑦3 Titulaire(s) :

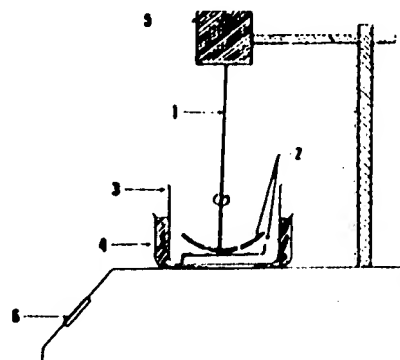
⑦4 Mandataire(s) : Rollet Michel.

⑤4 Nouveaux procédés de préparation à partir d'émulsions sèches de formes orales solides à libération modifiée et retardée de leur principes actifs.

⑤7 La présente invention est relative à un nouveau procédé de formes orales solides à libération modifiée et retardée des principes actifs.

Cette forme orale solide galénique se caractérise en ce qu'elle est constituée par des particules plus ou moins fines préparées à partir d'émulsions sèches et comprenant au moins deux supports inertes : l'un hydrophile et l'autre hydrophobe.

Forme galénique à libération retardée pour comprimés ou gélules.



La présente invention concerne des petites particules solides plus ou moins fines appelées "émulsions sèches" obtenue par séchage d'une émulsion, ainsi que leur procédé de préparation.

L'invention se rapporte à des particules renfermant en particulier 5 mais non exclusivement, une substance pharmaceutique active. Les particules selon l'invention peuvent également renfermer d'autres substances telles que les vitamines etc...

On rappellera tout d'abord brièvement que les "émulsions sèches", dans le langage pharmaceutique, peuvent être définies comme "des gouttelettes d'un 10 premier liquide divisées dans un second liquide non miscible et rendues ensuite pulvérulentes par des moyens mécaniques et techniques". Il s'agit donc finalement d'une dispersion de particules solides hydrophiles parmi d'autres particules solides hydrophobes ou l'inverse.

L'inclusion d'un principe actif très hydrosoluble dans ces particules 15 permet d'assurer sa protection tout le long de la conservation et dans d'autres cas module sa diffusion et par la suite sa libération, ce qui est mis à profit dans l'élaboration de formes galéniques à action prolongée ou retardée.

L'objet de la présente invention répond parfaitement aux conditions énoncées ci-dessus. Les particules conformes à la présente invention sont caractérisées en ce qu'elles contiennent un principe actif hydrosoluble et permettent 20 de retarder sa libération lorsqu'elles sont mises en contact avec un milieu gastrique ou intestinal artificiels.

La forme orale solide proposée et constituée de petites particules peut être classée dans les "formes à libération progressive" (sustained release) 25 qui sont des formes à action prolongée à partir desquelles les principes actifs sont libérés et mis à la disposition de l'organisme suivant des lois physiques de diffusion relativement simples. Ce sont des formes dans lesquelles les principes actifs sont inclus dans un support inerte (silice par exemple) complètement insoluble dans les liquides de l'organisme et à partir desquels les principes actifs sont libérés à la suite d'une diffusion de ces liquides dans le 30 réseau poreux de l'ensemble. La cinétique de libération suit en général soit une loi d'ordre 1 ou d'ordre 0.

Donc les "émulsions sèches" sont des préparations solides constituées par des particules plus ou moins fines. Elles sont obtenues à partir d'émulsions 35 classiques. Leur obtention met en général en oeuvre deux opérations : la préparation de l'émulsion de base et le séchage de cette émulsion.

Les formes orales solides sont très utilisées dans l'arsenal thérapeutique, compte tenu de leur facilité d'emploi et leur fabrication industrielle aisée. Elles dérivent toutes des poudres ce qui justifie une importante recherche sur ce sujet. Ces formes sont variées et font l'objet d'une technologie très élaborée. Celle-ci a pour but de leur conférer une meilleure spécificité d'action 40 en facilitant l'observance du traitement.

A l'heure actuelle de nombreux procédés sont décrits pour l'élaboration de formes orales solides à libération modifiée de leur principe actif.

Dans ce texte, qui concerne la présente invention, on propose un nouveau procédé présentant une préparation de particules solides dont les dimensions sont comprises entre 315 et 2000 μ m.

Ainsi obtenues, ces particules offrent la possibilité de retarder et prolonger la libération d'un principe actif très hydrosoluble. Des essais de dissolution et libération sont réalisés dans les deux milieux gastrique et intestinal artificiels.

10 Dans ce procédé, ces particules solides s'obtiennent par la transformation d'une émulsion de type "eau dans huile" (E/H) en une "émulsion sèche", le principe actif ayant été préalablement dissous dans la phase aqueuse de cette émulsion ; on réalise cette transformation par une opération de séchage de l'émulsion en question à laquelle on introduit un support inerte : ce support
15 inerte est dans le présent procédé constitué par les silices synthétiques hautement dispersées qui sont décrit comme un excellent agent "adsorbant" et "absorbant" des phases liquides. On signale que les silicates et leurs dérivés peuvent être également utilisés dans ce procédé.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour le séchage des émulsions :

- 20 - soit par la nébulisation (spray dry)
- soit par l'intermédiaire d'un amidon "dry fly"

Le nouveau procédé mis en oeuvre selon la présente invention se résume en une seule opération :

"Le séchage ainsi que la préparation de l'émulsion doivent se réaliser
25 simultanément, les deux opérations ne sont pas séparées".

Cette idée sera développée au cours de la présentation détaillée du procédé.

L'originalité de ce nouveau procédé concernant la présente invention réside :

- 30 1) dans une préparation très simple et facile à appliquer sans complication technique.
- 2) dans les matières utilisées pour le séchage (les silices) et le mode de leur incorporation
- 3) l'utilisation simultanément de deux sortes de silices comme desséchant.
- 35 4) dans un procédé de séchage très différent des deux autres cités précédemment.

Les caractéristiques et avantages de la présente invention apparaissent à la lecture détaillée faite ci-après, notamment en référence à quelques exemples de mise en oeuvre du procédé de l'invention, donnés à titre de simple illustration.

- 1) Huile de ricin : huile végétale - Pharmacopée Française IXème édition
- 2) Huile de silicone : polymère organique - Pharmacopée Française IXème édition
- 3) Acide stéarique : présenté sous forme de poudre blanche - Pharmacopée Française IXème édition
- 4) Eau de chaux : soluté aqueux d'hydroxyde de calcium - Pharmacopée Française VIIIème édition
- 5) Salicylate de Na : $C_7 H_5 O_3 Na = 160, 1$ - Pharmacopée Française
composition analytique : acide salicylique : 86,26
sodium : 14,37

Il a été utilisé comme principe actif à titre d'exemple pour son indice de solubilité très élevé (1:1) et indépendant du pH du milieu.

- 15 6) Différents types de silice :
- . silice A : hydrophile précipitée
 - . silice B : hydrophile pyrogénée colloïdale
 - . silice C : hydrophobe pyrogénée colloïdale
 - . silice D : hydrophobe pyrogénée colloïdale
- 20 . silice E : hydrophobe précipitée

Les silices utilisées dans la présente invention sont des silices synthétiques hautement dispersées, très pures et destinées à l'usage pharmaceutique. Elles se présentent sous forme de poudre blanche insoluble dans l'eau. Elles sont produites soit par pyro-hydrolyse de tétrachlorure de silicium en phase vapeur (les silices pyrogénées colloïdales) soit par un processus en phase liquide (les silices précipitées). Les procédés de fabrication permettent d'obtenir différents types, présentant les caractéristiques suivantes :

- Surface (B.E.T.)	50 à 380 m ² /g
- Taille des particules	7 à 40 nm
- Densité apparente	60 à 120 g/l

A la surface des particules primaires de ces silices se trouvent des groupements silanols. Ces groupements et leur faculté de former des ponts hydrogènes font de ces silices un excellent agent thixotropique et expliquent leur grande affinité à l'égard de l'eau de sorte qu'il convient de les faire figurer
35 parmi les matières hydrophiles. Des modifications ont été apportées à cette surface par des procédés spéciaux et plus spécialement sur les groupes silanols par une réaction chimique avec le diméthylchlorosilane pour lier chimiquement des groupes méthyliques, ainsi la silice devient hydrophobe.

MATERIEL (figure 1)

Le mélangeur est très simple ; la tête de l'agitateur est constituée d'une hélice verticale (1) comportant deux palettes superposées (2) dont les dimensions sont adaptées au récipient (3) de 500 ml. Le récipient de 500 ml est placé dans un bain-marie (4). L'agitation est effectuée à l'aide d'un moteur électrique (5), elle est réglable par un système de rhéostat (6) permettant de faire varier la vitesse du mélangeur de 0 à 25 000 t/min.

PROCEDE DE FABRICATION (figure 2)

- 10 Le procédé qui fait l'objet de la présente invention concernant la préparation des particules dites "émulsions sèches", est constitué d'une seule opération ~~réalisée en deux temps qui ne sont pas séparés et se succèdent en~~ continu jusqu'à l'obtention d'un produit solide divisé en fines particules.
- 1er temps : on réalise une solution de l'acide stéarique dans l'huile à chaud
15 (agitation 6000 t/mn - température comprise entre 50° C et 70° C), on mélange parfaitement pendant 5 minutes au mélangeur décrit précédemment. On verse la quantité de silice hydrophile dans cette phase lipidique homogène, la silice est introduite et dispersée à l'aide du mélangeur (agitation 8000 t/mn - température 65° - 70° C). Ensuite on verse gouttes à gouttes l'eau de chaux qui contient
20 déjà en solution le salicylate de Na, l'agitation est maintenue tout le long de cette opération à 12 000 t/mn. L'eau de chaux a été chauffée au préalable dans un bain-marie à 70° C. L'agitation est poursuivie pendant environ 15 minutes. On obtient ainsi une émulsion de type "eau dans huile" (E/H), elle a l'aspect d'une crème fine très blanche et bien homogène.
- 25 - 2ème temps : les 15 minutes écoulées, sans interrompre l'agitation, on commence à introduire la 2ème sorte de silice qui est une silice hydrophobe. La silice hydrophobe est versée par petites portions, en observant bien l'évolution de la consistance de l'émulsion. A la première apparition des particules solides, on élimine le bain-marie par aspiration et on continue à température ambiante.
30 Ensuite on introduit la quantité restante de la silice hydrophobe. L'agitation est toujours maintenue à 12 000 t/mn jusqu'à la fin de l'opération.

Le produit fini se présente en particules solides plus ou moins fines.

TAMISAGE DU PRODUIT FINI

- 35 Le produit fini est tamisé, les particules dont la taille est supérieure à 2000 μ m sont séparées, broyées et ramenées à une taille inférieure. A la fin de la fabrication les particules dont la taille est comprise entre 315 et 2000 μ m représentent 90 - 95 % de l'ensemble des particules.

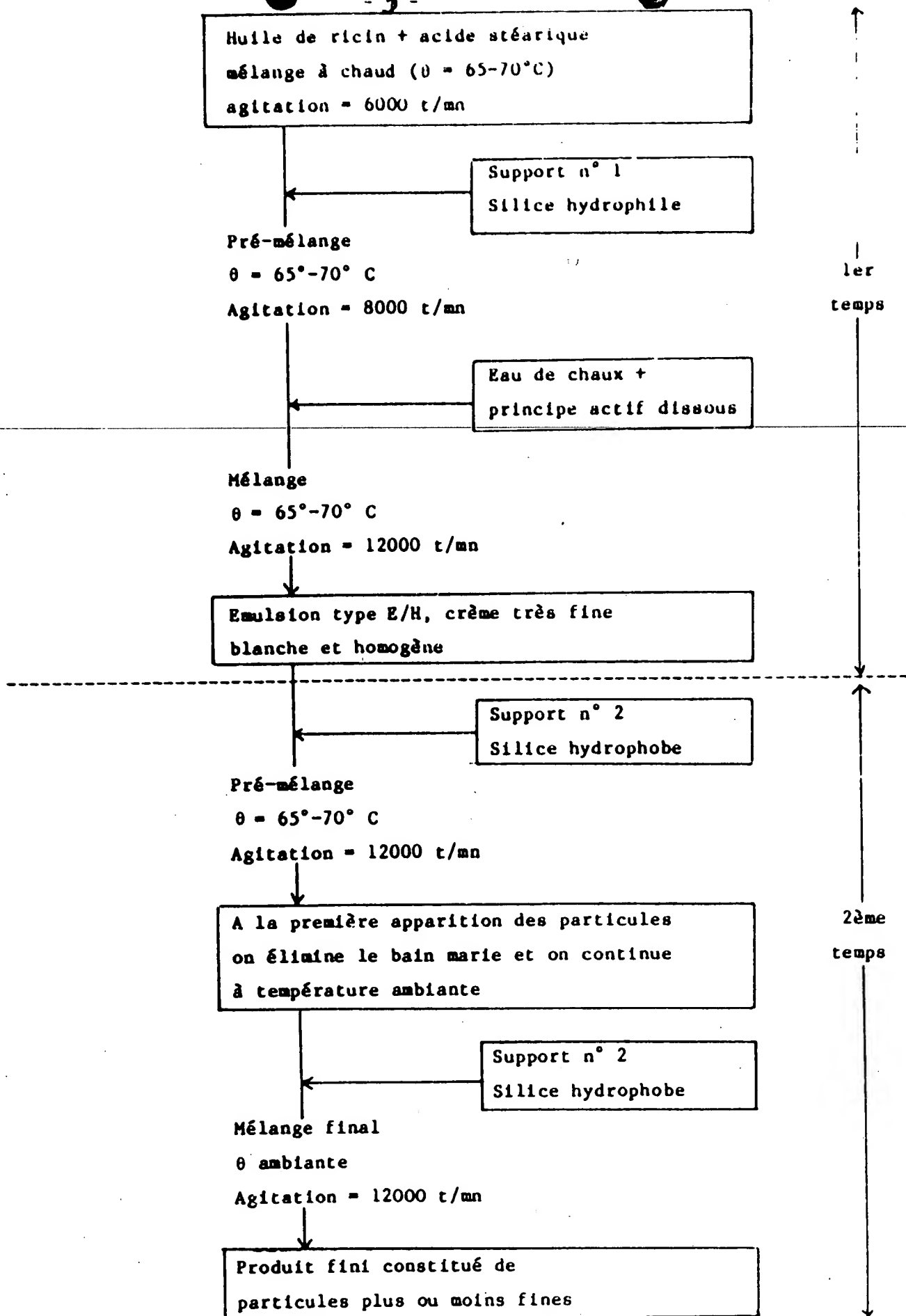


Figure 2 : Schéma du procédé de fabrication

OBSERVATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

En microscopie électronique à balayage, les particules solides montrent une surface plus ou moins lisses avec la présence de pores.

5 Elles résistent, sans altération, à une incubation de 10 heures en milieu gastrique artificiel (USP XIX), comme à une incubation de 10 heures en milieu intestinal artificiel (USP XIX). Après les essais de dissolution selon la Pharmacopée Américaine (USP XX 711) ou la note technique pro-Pharmacopée n° 73, les particules restent inaltérées. On a observé aucun changement de surface en
10 microscopie électronique.

De telles particules laissent lentement diffuser, au travers de leur surface poreuse, le principe actif qui a été introduit.

QUANTITE DE SILICE UTILISEE

15

La quantité relative de silice, exprimée en pourcentage de masse de l'émulsion de base, n'a pas été fixée de façon arbitraire, mais elle est basée sur deux arguments :

- la capacité d'absorption et d'adsorption de la silice qui selon la littérature
20 et les indications des fournisseurs, est de l'ordre de deux fois son poids ou son volume,
- et les expériences faites dans le cadre de ce procédé : on constate au cours de la préparation de "l'émulsion sèche" que l'augmentation progressive de la quantité de silice introduite entraîne un changement important de la consistance de l'émulsion ; elle évolue d'une crème épaisse (avec 10 et 15 %) à la
25 pâte plus ou moins dure (avec 20 et 25 %) jusqu'à l'obtention d'un produit solide (avec 30 %).

Selon le procédé de la présente invention, on incorpore à (x) g d'émulsion de base (y₁)g de silice hydrophile et (y₂)g de silice hydrophobe.
30 On exprime cette masse de silice utilisée en pourcentage de l'émulsion de base soit :

35

$$n_1\% = \frac{y_1 \times 100}{x}$$

$$n_2\% = \frac{y_2 \times 100}{x}$$

TEST DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF

Les essais de dissolution sur les particules solides sont faits à l'aide d'un dissolutest "à palettes tournantes" (USP XX 711). La vitesse d'agitation est de 60 t/mn et la température du milieu de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Ils sont effectués dans le milieu gastrique artificiel à pH 1,2 et dans le milieu intestinal artificiel à pH 7,4.

EXEMPLES

10

Préparés selon les caractéristiques de l'invention, à partir de différents types de silice, les exemples suivants illustrent le procédé objet de la présente invention. Il est bien entendu que les exemples de mise en oeuvre décrits ci-après n'en constituent en aucune manière une limitation. Il s'agit, toutefois, de varier les types de silice utilisés, ainsi que la phase lipidique et obtenir les mêmes résultats c'est-à-dire une libération retardée.

Exemple 1

Particules préparées à partir d'une émulsion de base et l'emploi de la silice A comme silice hydrophile précipitée et la silice C comme silice hydrophobe colloïdale, suivant les proportions :

	(Huile de ricin	60
Emulsion	(Acide stéarique	20
de	(Eaux de chaux	20
base	(Salicylate de Na	10
25	Silice A	$n_1 = 10 \%$
	Silice C	$n_2 = 25 \%$

Les particules de cette formule sont obtenues en suivant les indications du procédé décrit précédemment. Elles sont ensuite recueillies et conservées. Elles sont de couleur blanche.

30 Exemple 2

Il s'agit de la même formule que l'exemple 1, mais on a remplacé la silice A par la silice B qui est aussi une silice hydrophile mais colloïdale.

	Huile de ricin	60
	Acide stéarique	20
35	Eau de chaux	20
	Salicylate de Na	10
	Silice B	$n_1 = 10 \%$
	Silice C	$n_2 = 10 \%$

Les particules recueillies sont très blanches.

Exemple 3

Particules préparées à partir de la même émulsion de base de l'exemple 1, et l'emploi de la silice A hydrophile précipitée, mais cette fois la silice C hydrophobe colloïdale a été remplacée par une autre silice hydrophobe colloïdale

5 la silice D, répondant ainsi à la formule suivante :

	Huile de ricin	60
	Acide stéarique	20
	Eau de chaux	20
	Salicylate de Na	10
10	Silice A	$n_1 = 10 \%$
	Silice D	$n_2 = 20 \%$

On remarque que la silice D a été utilisée par une proportion plus faible que les autres silices hydrophobes, ce qui s'explique en partie par une capacité d'adsorption plus élevée. Les particules recueillies sont très

15 blanches.

Exemple 4

Il s'agit de la même formule que l'exemple 1, en remplaçant uniquement la silice C hydrophobe colloïdale par la silice E hydrophobe précipitée, suivant

20 la formule :

	Huile de ricin	60
	Acide stéarique	20
	Eau de chaux	20
	Salicylate de Na	10
25	Silice A	$n_1 = 10 \%$
	Silice E	$n_2 = 25 \%$

Les particules sont très blanches.

Exemple 5

30 Particules préparées à partir de la même formule de l'exemple 3, sauf que l'huile de ricin dans la phase lipidique a été remplacée par l'huile de silicone, suivant la formule :

	Huile de silicone	60
	Acide stéarique	20
35	Eau de chaux	20
	Salicylate de Na	10
	Silice A	$n_1 = 10 \%$
	Silice D	$n_2 = 21 \%$

Les particules obtenues à partir de cette formule sont plus lisses et très blanches. On signale que le procédé de préparation de cette formule est le même que le procédé de l'invention décrit précédemment ainsi que pour tous les autres exemples.

- 5 Dans le cadre de la présente invention on peut utiliser également les silicates et leurs dérivés comme supports inertes desséchants, un exemple a été pratiqué et les résultats d'une libération retardée sont très favorables.

MESURE DE LA LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF

- 10 Les particules solides obtenues à partir des exemples cités ci-dessus ont été préparés dans le but de retarder et prolonger la libération du principe actif inclus.

Pour contrôler cette caractéristique, on utilise l'appareil cité précédemment "l'appareil à palettes tournantes", dans lequel on met en contact
15 une quantité de particules égale à 1 g avec des liquides digestifs artificiels, l'appareil permettant de maintenir une agitation constante (60 t/mn) et une température constante de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Les liquides artificiels sont des solutions aqueuses tamponnées à pH 1,2 pour le milieu gastrique et à pH 7,4 pour le milieu intestinal.

- 20 On effectue pour chaque formule :

- six essais simultanés dans un milieu gastrique à pH 1,2 fixe,
- et six autres essais simultanés dans un milieu intestinal à pH 7,4 fixe pendant six heures.

On fait un prélèvement toutes les heures et on dose la quantité libérée du principe actif.

La libération du principe actif (ici le salicylate de Na) est rapportée à la teneur en salicylate de Na dans 1 g du produit fini.

Le tableau ci-dessus donne une idée du profil de libération retrouvée dans les particules obtenues selon le présent procédé :

30

	Milieu utilisé	Temps de prélèvement	pH	% de libération	
		1 heure (1ère heure)	1,2	33 - 42	
	500 ml milieu gastrique	2 heures (3ème heure)	1,2	57 - 65	
35		5 heures (6ème heure)	1,2	75 - 90	
		1 heure (1ère heure)	7,4	35 - 44	
	500 ml milieu intestinal	2 heures (3ème heure)	7,4	72 - 85	
		5 heures (6ème heure)	7,4	85 - 95	
40					

Une interprétation mathématique a été faite pour définir la cinétique de libération du salicylate de Na de chaque exemple préparé, selon deux méthodes

- la libération en fonction de la racine carrée du temps,
- le logarithme décimal de la libération en fonction du temps

5

TEST DE STABILITE DES "EMULSIONS SECHES"

Des essais de vieillissement ont été effectués sur des formules conditionnées dans des flacons fermés par un bouchon plastique et conservés au laboratoire à l'abri de la lumière. Il est important de souligner que le profil de libération du salicylate de Na reste inchangé après douze mois de stockage. Les essais de vieillissement révèlent donc une stabilité satisfaisante au niveau de la libération in vitro.

CONCLUSION

15 Il résulte de la description détaillée du procédé faisant l'objet de cette invention et des études faites dans le cadre de la disponibilité in vitro du principe actif, que l'on obtient une nouvelle forme galénique la dite "émulsion sèche" présentée en particules solides plus ou moins fines ; cette forme possède les avantages suivants :

- 20 - elle permet une libération retardée et prolongée d'un principe actif très soluble dans les milieux de l'organisme,
- et elle permet une mise en gélules et peut assurer la stabilité de ce principe actif.

En conclusion de ce compte-rendu et au terme de l'étude, on cite les points capitaux de cette invention :

25 1 - Le procédé de fabrication est une opération simple à réaliser et ne demande aucune complication technique ;

2 - le procédé peut être exploitable industriellement,

30 3 - le procédé qui fait l'objet de ce travail est non un procédé de simple mélange mais c'est un "procédé de constitution" :

- Dans un premier temps on obtient une émulsion type "eau dans huile" quand on réalise une dispersion du premier support inerte (la silice hydrophile) au sein de la phase lipidique de l'émulsion de base et que l'on ajoute ensuite la phase aqueuse qui contient le principe actif dissous, on atteint deux buts :

35

- . la fixation du principe actif dissous et contenu dans la phase aqueuse au sein de la phase lipidique à l'aide de la silice hydrophile

- . la formation d'une émulsion type eau dans huile (E/H)

- 11 -

- Dans un deuxième temps on obtient des particules solides sous forme d'une "émulsion sèche" : l'adjonction d'un deuxième support inerte (la silice hydrophobe) entraîne une absorption progressive de la phase lipidique formant ainsi une sorte de couche ou d'enrobage hydrophobe autour de la silice hydrophile et par la suite la formation de particules solides ; ainsi la phase aqueuse a été fixée et absorbée par la première silice à l'intérieur de cette couche hydrophobe.

Cette hypothèse est confirmée par les assertions suivantes :

a) L'expérience montre que les particules de "l'émulsion sèche" mises en contact avec la solution aqueuse diluée de perchlorure de fer donnent au départ une réaction négative ; la couleur violette caractéristique du salicylate ferrique n'apparaît qu'après écrasement des particules solides.

b) La libération retardée prouvée par les essais faits dans ce but.

c) Sur des particules solides préparées à partir d'une formule qui ne comporte pas de phase lipidique (c'est-à-dire : eau de chaux + principe actif + 1ère silice hydrophile + 2ème silice hydrophobe), l'étude de libération sur cette formule spéciale a montré que : la totalité du principe actif était retrouvée dans les milieux de dissolution au bout d'une heure.

d) De a, b et c on peut dire que la silice hydrophobe associée à la phase lipidique de l'émulsion retarde la libération du principe actif.

4 - La quantité de la 1ère silice hydrophile doit être étudiée et calculée pour fixer et absorber la phase aqueuse de l'émulsion, de même pour la 2ème silice hydrophobe qui est destinée pour absorber la phase lipidique.

REVENDEICATIONS

- 1 - Nouveau procédé concernant une forme orale solide à libération retardée et prolongée, caractérisée parce qu'elle est constituée par des petites particules solides plus ou moins fines comprenant deux supports inertes l'un hydrophile et l'autre hydrophobe appartenant à la classe des silices, des silicates et leurs dérivés.
- 2 - Particules solides suivant la revendication 1, caractérisées par leur dimension comprise entre 315 et 2000 μ m.
- 3 - Particules solides suivant la revendication 1, caractérisées par les deux supports inertes qui sont deux sortes de silice : hydrophile et hydrophobe.
- 4 - Les deux supports inertes selon la revendication 3, sont introduits selon une proportion en poids comprise :
 - entre 10 et 15 % pour la silice hydrophile
 - entre 20 et 25 % pour la silice hydrophobe
- 5 - Procédé de fabrication des particules solides définies selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé par le fait de comporter deux temps :
 - premier temps l'obtention d'une émulsion type eau dans huile et introduction de la première sorte de silice à chaud (température comprise entre 60° et 70° C)
 - deuxième temps l'obtention de particules solides sèches sous forme "d'émulsion sèche" avec l'addition à température ambiante de la deuxième sorte de silice
- 6 - Procédé de fabrication selon la revendication 5, caractérisé par le séchage d'une émulsion comprenant une seule opération constituée de deux temps non séparés.
- 7 - L'émulsion de base selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée par :
 - une phase lipidique comprenant une huile végétale ou une huile silicone et de l'acide stéarique selon une proportion en poids comprise entre 50 et 70 % de la formule,
 - une phase aqueuse constituée d'un soluté aqueux d'hydroxyde de calcium selon une proportion en poids comprise entre 20 et 30 % de la formule.
- 8 - Particules solides selon l'une quelconque des revendications de 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un principe actif qui a été dissous au préalable dans la phase aqueuse de l'émulsion de base.

9 - Particules solides selon la revendication 1, caractérisées par le fait qu'elles conduisent à une libération in vitro, en fonction du temps, retardée ou prolongée du principe actif contenu.

La cinétique de libération in vitro est en général soit d'ordre 1 ou d'ordre 0.

La surface des particules solides reste inaltérée après les essais de libération ; de telles particules laissent lentement diffuser, grâce à leur porosité, le principe actif qui a été introduit.

10 - Forme pharmaceutique contenant des particules solides suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, destinée à l'utilisation par voie orale, pouvant être présentée sous forme de comprimés ou de gélules.

15

20

25

30

35

- 1 -

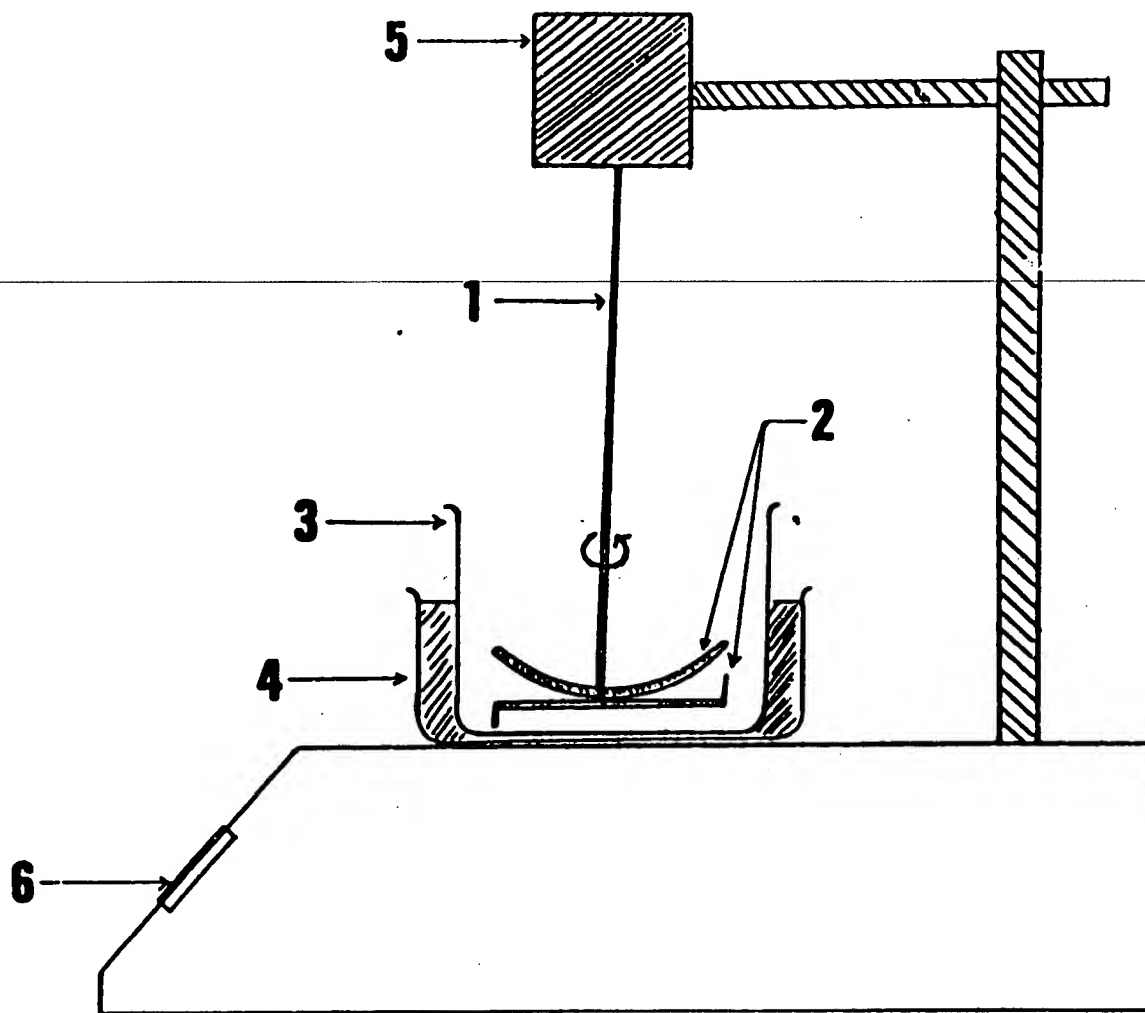


Fig -1 -